

JP58164542

Title:

PRODUCTION OF 2,2-DIMETHYLCYCLOPROTANECARBOXYLIC ACID AND ITS DERIVATIVE

Abstract:

PURPOSE: An optically active or racemic compound that is readily obtained in its optically active form is used to effect decarbonylation to produce the titled compound of high-purity, useful as a drug intermediate. **CONSTITUTION:** The decarbonylation of an optically active or racemic compound of formula I (R is H, lower alkyl) or its cyclic isomer in which R in the formula I is H and the formyl group and the carboxyl group are in cis configuration is carried out in the presence or absence of a solvent at 80-200 deg.C for from 30min to 12hr to obtain the objective optically active or racemic compound of formula III. The compound of formula I is obtained by ozonolysis of the isobutetyl group, a side chain in the optically active chrysanthemumic acid or its ester. As a decarbonylation agent, is used a transition metal of group VIII or its salt such as a monovalent rhodium complex, e.g., chlorotris (triphenylphosphine) rhodium (I).

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-164542

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 61/04
51/377
67/317
69/74

識別記号

厅内整理番号
7188-4H
7188-4H
6556-4H
7055-4H

⑭ 公開 昭和58年(1983)9月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ 2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
およびその誘導体の製造法

⑯ 特 願 昭57-47652
⑰ 出 願 昭57(1982)3月24日
⑱ 発明者 先砥庸治

茨木市桑田町2番1号247

⑲ 発明者 鈴鴨剛夫

茨木市桑田町2番1号216

⑳ 出願人 住友化学工業株式会社
大阪市東区北浜5丁目15番地
㉑ 代理人 弁理士 木村勝哉

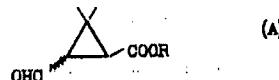
明細書

1. 発明の名称

2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
およびその誘導体の製造法

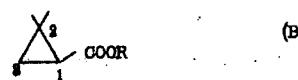
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(A)



(式中、Rは水素原子または低級アルキル基
を表わす。)

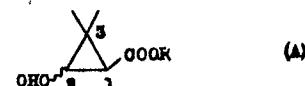
で示される光学活性もしくはラセミの化合物
を脱カルボニル反応することを特徴とする
般式(B)で示される



(式中、Rは前記と同じ意味を表わす。)
光学活性もしくはラセミの2, 2-ジメチル
シクロプロパンカルボン酸およびその誘導体
の製造法。

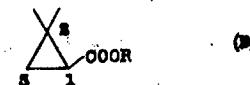
3. 発明の詳細な説明

本発明は光学活性もしくはラセミの2, 2-
ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその
誘導体の製造法に関するものである。さらに詳
しくは一般式(A)で示される。



(式中、Rは水素原子または低級アルキル基
を表わす)

光学活性もしくはラセミの化合物を脱カルボニル
することを特徴とする一般式(B)



(式中、Rは前記と同じ意味を表わす)

で示される光学活性もしくはラセミの2, 2-
ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその
誘導体の製造法に関するものである。

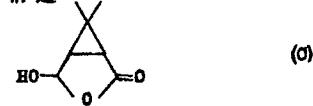
本発明の対象である2, 2-ジメチルシクロ
プロパンカルボン酸およびその誘導体は医薬中
間体として重要な化合物である。

一例を挙げればターラクタム系抗生物質の安定剤の構成成分として用いられるものである(化学と生物, 12, 204 (1981))。かかる用途には光学活性体の使用が望ましい場合が多い。従来、2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸の光学活性体についてはラセミカルボン酸の光学分割による方法(特開昭55-40667, 特開昭55-51023, 英国特許260847)が知られているが、これらの方は光学分割の効率がよくない。このため効率のよい光学活性体の製造法が望まれていたものである。

本発明の方法によれば光学活性体の製造が容易な一般式(A)の化合物を用い、その光学純度を損ねることなく光学活性2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体に変換することができる。従って本発明方法は従来法に比べ効率のよい光学活性2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸およびその誘導体の製造法を提供するものである。

本発明で用いる一般式(A)の化合物は例えば参

考例に記したように菊酸または菊酸エステルのオゾン分解等によって製造することができる。一般式(A)の化合物はトランス型でもレス型でもあるいは両者の混合物でもよい。一般式(A)の化合物のRが水素原子でホルミル基とカルボキシル基がシスの関係にある場合は閉環した異性体の一般式(B)の構造



をとるが、このものは一般式(A)の化合物と等価であり脱カルボニル反応の原料として供し得るものである。

光学活性な一般式(A)の化合物は例えは光学活性な菊酸あるいは菊酸エステルの側鎖イソブチニル基をオゾン分解することによって得られる。この場合例えは(-)菊酸を用いる場合(-)トランス型単独あるいは(-)シス型単独で用いてもよいが(-)トランス型と(-)シス型の混合物を用いてもよい。

これは本発明の対象化合物である2, 2-ジ

メチルシクロプロパンカルボン酸及びその誘導体の絶対立体配置は式(A)で示されるシクロプロパン環の1位の炭素の立体配置によって一義的に決まるからである。

ラセミの菊酸を用いればラセミの一般式(A)の化合物が得られる。

次に本発明で用いる脱カルボニル剤としてはクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等のノケロジウム錯体、塩化パラジウム、クロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)、パラジウム・カーボン、パラジウム・硫酸パラジウム等の5族遷移金属類およびそれらの塩ならびに錯体を挙げることができる。

溶媒はベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素を用いるか、あるいは無溶媒で反応を行ってもよい。

反応温度は用いる脱カルボニル剤によるが通常50°Cから250°C好ましくは80°Cから200°Cが採用される。

反応時間も用いる脱カルボニル剤により変わ

るが通常30分から12時間の間であり、反応の終了はガスクロマトグラフ等により確認できる。

反応が終了した後は脱カルボニル剤を通過、吸引、抽出等により除去し、蒸留することによって精製できる。脱カルボニル剤によっては特に蒸留しなくとも純度の高い2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸あるいはその誘導体を得ることができる。

本発明方法の原料である一般式(A)で示される化合物においてRが水素原子の化合物あるいは一般式(B)の化合物を用いた場合は前述の脱カルボニル反応によって2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸を取得することができる。一般式(A)のRがアルキルの化合物を用いる場合はRはメチル、エチル、プロピル、ブチル等の低級アルキル基を示し、これより本発明の方法に従って一般式(B)のRがアルキルの化合物である2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸アルキルエ斯特ルが得られる。これは所望によっ

っては加水分解することによって 2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸とすることができる。この場合の加水分解は常法に従えばよい。光学活性 2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸エステルを用いても通常の加水分解条件ではその光学純度を損ねることなく、2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸へ導くことができる。

以下の参考例、実施例で本発明の具体的な説明をする。

参考例 1

(+)菊酸エチル（光学純度 = 97.0 % シス / トランス = 19 % / 81 %）0.66 g (3.4 mmol) を酢酸エチル 5 ml に溶解し、-78 °C に冷却した。オゾンを吹き込み、オゾンが飽和になったら、-78 °C でジメチルスルフィド 5 ml を加え徐々に室温まで昇温し、室温で 3 分攪拌した。減圧下溶液を留去した後、シリカゲルカラムで精製し 0.52 g (3.1 mmol, 91 %) の (1S)-3,3-ジメチル-2

付録0000-104046 (C)
-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸エチルを得た。

NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 1.26 (3H, t)、1.29 (3H, s)、1.33 (3H, s)、2.43 (2H, m)、4.15 (2H, q)、9.53 と 9.58 (1H, 2つの d)

参考例 2

(+)菊酸（光学純度 = 97.0 % シス / トランス = 19 % / 81 %）3.17 g (18.9 mmol) を酢酸エチル 30 ml に溶解し、-78 °C に冷却しオゾンを吹き込んだ。オゾンが飽和になったら、-78 °C でジメチルスルフィド 5 ml を加え徐々に室温まで昇温し、室温で 3 時間攪拌した。水で洗浄後、溶液を留去し 2.68 g の (1S)-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパンカルボン酸を得た。

NMR (CDCl₃) δ (ppm) = 1.33 (3H, s)、1.39 (3H, s)、2.48 (1H, s)、2.50 (1H, d)、9.58 (1H, d)

実施例 1

参考例 1 で得られた (1S)-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸エチル 450 mg (2.65 mmol) とクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 2.5 mg をトルエン 20 ml に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後ロジウム錯体をシリカゲルで吸着除去し、トルエンを留去して 301 mg (2.12 mmol, 80 %) の (S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸エチルを得た。

このものの光学純度を測定するため、規定水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し、(S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸とし、さらに常法により 2-メンチルエステルに誘導した。このメンチルエステルはガスクロマトグラフィーによる分析より光学純度 96.6 % であった。

実施例 2

参考例 2 で得られた (1S)-3,3-ジ

メチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸 146 mg (1.03 mmol) とクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 1.00 mg をトルエン 20 ml に溶解し、5 時間加熱還流した。冷却後 5 ml 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄後、塩酸で酸折し塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後溶液を留去し 85 mg (0.75 mmol, 72 %) の (S)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸を得た。

このものは常法により 2-メンチルエステルに誘導し、ガスクロマトグラフィーで分析した結果、光学純度は 96.4 % であった。

実施例 3

(1R)-6,6-ジメチル-4-ヒドロキシ-3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-オン (一般式 (I) の化合物、光学純度 97.0 %) 120 mg (0.85 mmol) とクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 934 mg (1.01 mmol) をトルエン 20 ml 中に加

え5時間加熱還流した。冷却後5%水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄後、塩酸で酸析し、塩化メチレンで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後溶媒を留去し、7.2mg (0.63 mmol 74%) の (R)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸を得た。

このものは常法によりラーメンチルエステルに誘導し、ガスクロマトグラフィーで分析したところ光学純度は96.0%であった。

特許出願人 住友化学工業株式会社

代理人 弁理士 木村勝哉 